

Kern gezond?

Citation for published version (APA):

Ramaekers, F. C. S. (1993). *Kern gezond?* Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.
<https://doi.org/10.26481/spe.19930507fr>

Document status and date:

Published: 07/05/1993

DOI:

[10.26481/spe.19930507fr](https://doi.org/10.26481/spe.19930507fr)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

102

Universiteitsbibliotheek



De uitleentermijn verstrijkt op:

11 JUNI 1993

25 OKT. 1994

Rijksuniversiteit Limburg
Postbus 616
6200 MD Maastricht

Gelieve deze publicatie tijdig te
retourneren of (telefonisch) verlen-
ging van de uitleentermijn aan te
vragen.

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK RU LIMBURG



0305 1388

MG
VAC
454

Kern gezond?

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt
van hoogleraar Moleculaire Celbiologie
aan de Rijksuniversiteit Limburg
op vrijdag 7 mei 1993

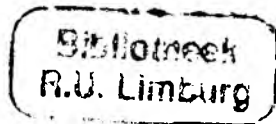
door

DR. FRANS C.S. RAMAEKERS



UPM

UNIVERSITAIRE PERS MAASTRICHT



ppm 107347733

© Prof. Dr. F.C.S. Ramaekers, Maastricht 1993

Niets uit deze uitgave mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm, geluidsband of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de copyright-houder.

ISBN 90-5278-086-2

Datawyse | Universitaire Pers Maastricht

Mijnheer de Rector Magnificus, Leden van het College van Bestuur en van het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg, Dames en heren Collega's, Familieleden en Vrienden, Zeer gewaardeerde toehoorders.

In vroeger tijden, en dan moet u denken aan de periode rond het begin van onze jaartelling, was een inauguratie een ceremonie bestaande uit rituele handelingen, die er voor dienden de gunstige gezindheid van de goden te peilen en die te verkrijgen door gebed of door een sacrificium augurale, een inauguratie-offer dus. Alhoewel ik mezelf niet wil vergelijken met de Pontifex, de hoogwaardigheidsbekleder die eeuwen geleden deze plechtigheden ensceneerde, zie ik toch wel enige overeenkomsten tussen de vroegere en huidige inauguraties.

Dit academische ritueel wordt door buitenstaanders maar al te vaak als een gebed zonder einde ervaren, doorspekt met mystieke termen. En voor wat de omvang van het inauguratie-offer betreft hoef ik slechts de bankafschriften van deze maand te raadplegen. De vraag die nu rijst is wiens gunsten ik dan wel langs deze weg tracht te verkrijgen of wiens gezindheid ik gunstig tracht te stemmen? Wel, in feite die van u allen hier bijeen. Degenen die, zij het met een steeds melancholischer wordende blik in de ogen, regelmatig bij mij informeerden of "het" er nog wel eens van zou komen, hoop ik te verblijden met het feit dat "het" nu dan eindelijk zover is. Ik hoop verder dat een ieder van u over drie kwartier de indruk zal hebben iets te hebben opgestoken. Dat diegenen die niet direct of helemaal niet in dit vakgebied thuis zijn het zullen waarderen dat mijn betoog op de leek is afgestemd. Van mijn vakbroeders vraag ik daarvoor begrip, maar hoop dat zij door mijn betoog worden gestimuleerd zich verder in de materie te verdiepen.

De bestuurders van deze universiteit zal ik tot slot proberen te winnen voor mijn ideeën rondom de verdere inpassing van mijn vakgebied binnen het academische onderwijs en onderzoek in Maastricht.

1. *Inleiding*

Het vakgebied van de celbiologie, in het bijzonder dat van de moleculaire celbiologie, heeft in de afgelopen decennia een enorme vlucht genomen dankzij nieuwe, vaak technische ontwikkelingen in andere vakgebieden, zoals de biochemie, de moleculaire biologie, de genetica, de histologie en de pathologie. In feite mogen we stellen dat een nieuwe discipline is verrezen uit de voornoemde, omdat inzichten verkregen via de morfologische bestudering van weefsels en cellen werden en worden gecombineerd met inzichten die verkregen zijn via de weg van chemische analyse van weefsel- en celextracten.

Mijn betoog handelt over de cel, de kleinste eenheid van organismen en weefsels, gemiddeld zo'n 1/50 deel van een millimeter in doorsnede. Het menselijk lichaam bestaat uit honderden miljarden van dergelijke cellen, die echter variëren in grootte en functie. Zo geven Alberts en medewerkers in hun studieboek "Molecular Biology of The Cell" (1989) een opsomming van 210 verschillende celtypen die voorkomen in mens en dier. Die celtypen zien er, wanneer ze onderzocht worden met behulp van het microscoop, bijna allemaal anders uit, al naar gelang de functie die ze uitoefenen in het lichaam. Zo moeten rode bloedcellen er voor zorgen dat zuurstof door het lichaam verdeeld wordt, spiercellen moeten kunnen samentrekken en zenuwcellen zorgen met hun vaak lange uitlopers voor de elektrische bedrading van het lichaam en daardoor voor de overdracht van prikkels en informatie. Het uiteindelijk aannemen van een functionele vorm door de cel wordt differentiatie genoemd. Een ander belangrijk proces dat zich in weefsels afspeelt is de aanmaak van nieuwe cellen door celdeling. Dit gebeurt in het gezonde weefsel in principe alleen wanneer er behoefte bestaat aan nieuwe cellen. Voor het uitoefenen van die grote variëteit aan functies bevatten de verschillende cellen ieder specifieke hulpmiddelen in de vorm van celstructuren, die de cel in staat stellen haar werk te doen. Die structuren bestaan op hun beurt

weer uit een groot aantal verschillende eiwitten die vaak op een zeer precieze manier geordend zijn. De aanmaak van die eiwitten wordt dan ook zeer nauwkeurig gereguleerd, al naar gelang er behoefte bestaat of ontstaat. Verder bestaan de structuren van de cel uit een aantal andere typen moleculen waarvan de meesten door de cel zelf worden aangemaakt. Het streven van de moderne celbiologie is trachten te begrijpen hoe cellen werken op moleculair niveau en hoe ze er zorg voor dragen dat organen en uiteindelijk gehele organismen (micro-organismen, planten, dieren, mensen) goed functioneren. Daarvoor moet op de eerste plaats de relatie tussen molecuul (bijv. het eiwit) en een functionele structuur in de cel gelegd kunnen worden. Daarna is het zaak te weten te komen hoe zo'n eiwitmolecuul in die celstructuur samenwerkt met andere moleculen opdat de cel uiteindelijk haar functie kan uitoefenen. Voor een compleet begrip van het hele proces is dan ook nog van belang te onderzoeken hoe de aanmaak van de verschillende (eiwit)moleculen in de specifieke celtypen wordt gereguleerd. Verder wil de celbioloog een antwoord zien te krijgen op de vraag op welk niveau van de groei- en differentiatieprocessen er iets fout gaat in de cel wanneer een orgaan of organisme ziek wordt.

In het bijzonder wil ik in deze oratie ingaan op de volgende aspecten van mijn vakgebied.

1. Ik ga graag even met u terug naar het verleden, om zodoende de wetenschappelijke ontwikkelingen die ten grondslag liggen aan het huidige besef dat alle levende organismen uit cellen bestaan, kort te belichten.
2. We dringen dan door tot het centrum van deze cellen, de celkern waarin ons erfelijke materiaal in de vorm van DNA, geordend in enkele tienduizenden genen, ligt opgeslagen. Deze celkern is de regelkamer van een minuscuul chemisch fabriekje, waarin meestal alles goed gereguleerd verloopt.

Maar het gaat ook wel eens fout en dan zijn de gevolgen vaak desastreus. Het gehele organisme kan er ziek van worden.

3. We maken en passant een korte wandeling door de wondere wereld van de moderne celbiologie en trachten te komen tot een afbakening van dit wetenschapsterrein. In feite zal ik een antwoord proberen te geven op de mij vaak gestelde vraag "Wat doet zo'n celbioloog nou eigenlijk de hele dag?" en wel aan de hand van onderzoek aan de celkern.
4. Het blijkt thans mogelijk in geval van calamiteiten ten gevolge van fouten in het DNA de defecten op te sporen en te repareren. Ik zal enkele nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de DNA-diagnostiek en gentherapie beschrijven.
5. Tot slot zal ik aangeven waarom ik het van belang acht dat de huidige studenten in de Faculteiten der Geneeskunde en de Gezondheidswetenschappen een gedegen(er) scholing ontvangen in dit basale wetenschapsterrein.

2. *Van celtheorie tot gentherapie*

Het thans algemeen geaccepteerde beeld dat micro-organismen, planten, dieren en mensen uit cellen bestaan vindt zijn oorsprong in de 17e eeuw (Wolfe, 1993). In 1665 meldde de Engelse onderzoeker Robert Hooke dat hij met behulp van een microscoop "cellen" had waargenomen in planteweefsels, terwijl onze landgenoot Antonie van Leeuwenhoek, eveneens met zelfgemaakte microscopen, aan het einde van de 17de eeuw cellen waarnam in bloed en zaadvocht. Ook Nicolaas Hartsoeker ontdekte de zaadcel in diezelfde periode. Dat deze onderzoekers bij de interpretatie van de beelden die ze waarnamen, mogelijk gestimuleerd door een androcentrische kijk op de wereld, hun fantasie wel eens de vrije loop lieten mag blijken uit hun aantekeningen, waarin zij noteerden dat een zaadcel reeds een

volledig embryo bevatte, dat naar het idee van deze 17de eeuwse onderzoekers slechts hoefde uit te groeien na implantatie in de baarmoeder. Ook beschrijft Van Leeuwenhoek voor het eerst de celkern, om precies te zijn op 3 maart 1682 (Van Leeuwenhoek, 1682,1686).

Na een eeuw van relatieve rust publiceert Felix Fontana in 1781 waarnemingen waarbij hij in dierlijke cellen "corps oviforme" waarneemt, ronde structuurtjes die geduid moeten worden als celkernen (Franke, 1988). In 1833 meldt de botanicus Robert Brown dat hij in plantecellen stevast celkernen kon ontdekken en zijn bevindingen legden daarmee een fundament voor het concept dat de cel met daarin een kern de functionele eenheid is van bijna alle meercellige, levende organismen. Dit concept werd verwerkt in de zogenaamde celtheorie, opgesteld in het midden van de 19e eeuw en grotendeels toegeschreven aan de Duitse onderzoekers Theodor Schwann en Matthias Schleiden, respectievelijk een bioloog en een botanicus. Het was vooral Schleiden geweest die de aandacht vestigde op een mogelijke functie van de kern bij de celdeling. Toen in 1855 Rudolf Virchow, een Duits patholoog, bevestigde dat alle cellen ontstaan door deling van een voorlopercel, waren de drie postulaten van de celtheorie compleet. Deze celtheorie stelt 1) dat levende organismen bestaan uit een of meer cellen met daarin een kern, 2) dat de cel de functionele eenheid van het leven is en 3) dat cellen via deling uit een voorlopercel ontstaan.

Door het beschikbaar komen van verbeterde microscopen werd het mogelijk het inwendige van de cel en de celkern beter te bestuderen. Hierdoor ontdekten Eduard Strasburger en Walther Flemming in de tweede helft van de 19e eeuw dat chromosomen, voortkomend uit een condensatie van kernmateriaal, het erfelijke materiaal van de cel bevatten en dat doorgeven aan de dochtercellen die het resultaat zijn van een celdeling. Flemming ontdekte ook dat, voordat zo'n celdeling plaatsvindt, het aantal chromosomen van een cel verdubbeld. Enkele jaren voordat deze

inzichten verkregen werden had de Oostenrijkse monnik Gregor Mendel zijn overervingsstudies aan de erwt afgerond, maar behalve hijzelf scheen niemand de waarde van deze gegevens te kunnen inschatten toen hij ze in 1865 publiceerde. Mendel ontdekte echter als eerste de genen en hun overervingspatronen. Toen echter in het begin van de twintigste eeuw de plantenfysioloog Hugo de Vries en de beide botanici Carl Correns en Erich von Tschermak zijn resultaten reproduceerden, was de tijd rijp om inzichten uit de celtheorie te combineren met deze erfelijkheidsstudies en werd het verband tussen genen en chromosomen gelegd.

Tot aan het einde van de 19e eeuw hadden dus voornamelijk botanici en plantenfysiologen het celbeeld bepaald, maar in de twintigste eeuw nam de biochemicus het roer van hen over door dieper in de moleculaire samenstelling van de cel en celkern te duiken

De eerste chemische analyses van de celkern werden echter al in de zestiger en zeventiger jaren van de 19e eeuw uitgevoerd door de Zwitserse arts en chemicus Johan Friedrich Miescher. Hij wist celkernen te isoleren en identificeerde daarin als eerste het DNA, dat hij nucleïne noemde. Verdere chemische karakterisering leidde tot opheldering van de samenstelling van dit DNA en tot het inzicht dat DNA de bouwsteen voor de chromosomen vormde en dus het erfelijkheidsmolecuul was. Maar het duurde tot 1953 alvorens deze kennis leidde tot de opheldering van de structuur van het DNA-molecuul en daarmee tot de herkenning van de moleculaire mechanismen die onze erfelijkheid reguleren. De studies van velen werden door James Watson en Francis Crick in het helix-model voor het DNA-molecuul samengebracht, een doorbraak die waarschijnlijk de grootste vooruitgang van de laatste eeuwen is voor wat ons begrip van het leven betreft.

Watson en Crick hebben ontdekt dat de blauwdruk van onze erfelijkheid besloten ligt in de opbouw van het DNA-molecuul,

aanwezig in de kern van de cel. Deze zeer lange, draadvormige moleculen zou men kunnen vergelijken met een bijna eindeloos lange code bestaande uit vier letters, die in een schier oneindig aantal combinaties achter elkaar geplaatst worden. Een soort gigantische streepjes code, die thans door de moleculair bioloog gemakkelijk gelezen kan worden. We weten nu dat onze erfelijkheid zit vervat in de 46 chromosomen van elke celkern, waarvan we er 23 van ma en 23 van pa krijgen. De aparte erfelijke eigenschappen worden ieder bepaald door afzonderlijke genen, gelegen in die lange strengen DNA. Eén zo'n gen beslaat gemiddeld zo'n 300.000 code-streepjes, terwijl de totale DNA streng van de mens enkele tienduizenden genen bevat, die dan ook nog slechts ongeveer 10-20% van het totale DNA beslaan. De resterende, overmaat aan DNA codeert niet voor specifieke eigenschappen maar reguleert het foutloze aflezen van de gencodes. Want de informatie die is neergelegd in het DNA van de kern moet, alvorens zijn gezag in de cel te kunnen laten gelden, worden omgezet in uiteindelijk werkzame stoffen, de eiwitten.

Het zal duidelijk zijn dat in het enorme aantal genen dat bij deze processen betrokken is wel eens fouten kunnen sluipen. Die fouten in het DNA worden over het algemeen efficiënt door de cel hersteld, maar dat is zeker niet altijd het geval. Zo zijn er thans bij de mens zo'n 5.500 erfelijke ziekten bekend die het gevolg zijn van een blijvende verandering in een gen, een zogenaamde genmutatie. Deze erfelijke afwijkingen, waarvan sikkelcelanemie, spierdystrofie, hypercholesterolemie en de taaislijmziekte slechts enkele voorbeelden zijn, komen in totaal bij ongeveer 1% van de pasgeborenen voor (Schellekens e.a., 1993).

Alles wat genen beschadigt kan kanker veroorzaken. Een aantal zaken in het milieu kan DNA-schade veroorzaken, evenals eetgewoonten en roken. Straling - waaronder de ultraviolette stralen van de zon - kan het DNA ook beschadigen. Zo'n tachtig procent van de kankers wordt waarschijnlijk veroorzaakt door

genetische schade uit dergelijke bronnen. Beschadiging van genen kan ook nog op andere manieren ontstaan. Bij de duplicatie van het DNA kan een fout insluipen, terwijl ook virussen het DNA kunnen beschadigen. Kanker is een ziekte waarbij door een opeenstapeling van dergelijke genmutaties in een bepaalde cel deze cel ongecontroleerd kan gaan groeien. Hierdoor zal over het algemeen een ongewenste accumulatie van die cellen ontstaan en kunnen deze cellen zelfs door het hele lichaam uitzaaien (Nederlandse Kankerbestrijding, 1992). Hierdoor kan op verschillende locaties levensbedreigende celgroei om zich heen grijpen. In de verschillende vormen van kanker zijn allerlei verschillende veranderingen in het DNA waargenomen. Door deze veranderingen nauwkeurig te onderzoeken en te relateren aan de veranderde eiwitproducten die door het gemodificeerde DNA worden gecodeerd, zijn de inzichten in de moleculaire basis van kanker in het afgelopen decennium enorm toegenomen en zijn bepaalde kankergenen (oncogenen) of kankeronderdrukkingsgenen (tumor-suppressorgen) onderkend.

Thans zijn over de hele wereld verspreid zesduizend onderzoekers (o.a. in het zogenaamde Human Genome project) doende om het menselijke DNA in kaart te brengen. Het zal zes miljard gulden kosten en vijftien jaar duren, maar men verwacht van dit project in de toekomst de duizenden erfelijke afwijkingen uit het DNA te kunnen aflezen. Wanneer men dan weet hoe een foute DNA-code tot ziekte leidt, zou men tevens gemakkelijker een therapie kunnen ontwikkelen (Watson, 1990; McKusick, 1991; Collins, 1991).

Deze therapie zou dan met name moeten berusten op de nieuw verworven inzichten in de bouw en functie van genen en tot een correctie moeten leiden van het defect in de DNA streng (Gezondheidsraad, 1989). Behandeling wegens een erfelijke ziekte zou dan moeten bestaan uit de toevoeging van het "gezonde gen" aan cellen of weefsels van de patiënt, die een defect gen bevatten, liefst met een gelijktijdige uitschakeling van dat defec-

te gen. In de moleculaire biologie zijn verschillende methoden voor een dergelijke gen-overdracht of gen-vervanging ontwikkeld en beproefd voor toepassing bij de gentherapie.

3. *Toepassing van moleculaire technologie in de moderne diagnostiek*

Alvorens een (erfelijke) ziekte behandeld kan worden moet de precieze aard van het lijden onderkend worden en de oorzaak vastgesteld zijn. Bij deze diagnostiek werken vele klinische disciplines en specialismen samen, tegenwoordig meer en meer geholpen door de nieuw verworven inzichten van de moleculaire biologie. In nog steeds toenemende mate passen klinisch chemici, klinisch genetici, hematologen, microbiologen en pathologen bij de herkenning van ziekten technieken toe die gebaseerd zijn op detectie, analyse en kwantificering van biomoleculen in de aangedane cel.

We kunnen hierbij grofweg twee terreinen in de moderne moleculaire diagnostiek onderscheiden. Het eerste is dat van de fenotypering van cellen, waarbij het er om gaat het celtype dat een bepaalde ziekte veroorzaakt, te onderkennen en te karakteriseren. De meeste sprekende voorbeelden hiervan komen uit de kankerdiagnostiek, waarbij het zaak is de kwaadaardige cel te typeren, alvorens men tot behandeling kan overgaan. Over het algemeen wordt bij deze diagnostiek afgegaan op de cel- en weefselmorfologie. In die gevallen waarbij een diagnose langs deze weg niet sluitend gemaakt kan worden, wordt de hulp van moleculaire technieken ingeroepen, waarmee dan de cellen op basis van de daarin aanwezige biomoleculen kunnen worden herkend. Voor tumoren van het lymfe-systeem wordt daarbij bijvoorbeeld gebruik gemaakt van de enkele jaren geleden ontwikkelde Polymerase Ketting Reactie, terwijl voor de karakterisatie van deze en vele andere typen tumoren ook gebruik wordt gemaakt van de zogenaamde monoclonale antistoffen. Deze

laatste reagentia herkennen specifiek bepaalde eiwitten wanneer ze worden toegepast in immunocytochemische procedures en kunnen zodoende cellen die verschillen qua eiwitsamenstelling van elkaar onderscheiden. Deze monoclonale antistoffen kunnen thans bereid worden langs moleculair biologische weg via het Phage Display systeem, een procedure die ook binnen onze vakgroep wordt gebruikt voor de aanmaak van nieuwe antilichamen.

Een tweede terrein van diagnostiek is dat van de genotypering, waarbij de nadruk meer ligt op het onderkennen van de genetische oorzaak van een bepaalde ziekte. Onderkenning van bekende defecten in het DNA van een te onderzoeken cel of weefsel kan echter ook gebruikt worden als diagnostisch criterium. Recente ontwikkelingen op het gebied van de in situ hybridisatie-techniek maken het mogelijk een aantal van deze afwijkingen in de cel zichtbaar te maken. Zodoende is het niet alleen mogelijk om in volwassen cellen afwijkingen te detecteren, maar kunnen tevens erfelijke afwijkingen in embryonale cellen worden vastgesteld. De toepassing van deze in situ hybridisatie-procedures bij de diagnostiek van ziekten en een verdere uitbouw van deze technologie vormt een belangrijke lijn van onderzoek binnen ons laboratorium.

4. *Gentherapie, van kloon naar kliniek*

Onze genen bepalen grotendeels wat en wie we zijn. Zelfs ons gedrag wordt deels door genen bepaald. Genen zetten ons er toe aan hun informatie door te geven aan ons nageslacht en op de keper beschouwd zijn mens, dier, plant en micro-organisme slechts tijdelijke dragers van genen die naar onsterfelijkheid streven (Dawkins, 1978). Door gebrek aan kennis omtrent de structuur en het functioneren van die genen is het organisme, ook de mens, in feite aan de willekeur van zijn eigen genetische informatie uitgeleverd. Daar lijkt nu dus verandering in te

komen door de verworvenheden van de moderne moleculaire celbiologie. Erfelijke ziekten kunnen genezen worden wanneer men erin slaagt de genetische informatie die de ziekte veroorzaakt te corrigeren. Hoewel deze zogenaamde gentherapie op vele niveaus nog allerlei onvolmaakheden vertoont, zijn enkele genetisch bepaalde aandoeningen al succesvol behandeld, zij het op zeer beperkte schaal. De onvolmaakheden van de methodieken roepen echter nog bij velen een onbehaaglijk gevoel op en vervult de biomedici terecht met de nodige bezorgdheid en terughoudendheid.

Ik zou graag voorop willen stellen dat, voor wat betreft gentherapie op orgaan-niveau, de zogenaamde somatische gentherapie waarbij dus slechts een deel van de cellen binnen één persoon wordt gemodificeerd, wereldwijd een brede consensus bestaat over het geoorloofd zijn van deze behandelingsmethode. Het valt dan ook niet te verwachten dat deze vorm van therapie nieuwe maatschappelijke, juridische of ethische problemen zal veroorzaken. Dat betekent niet dat voor deze vorm van genetische modificatie geen bijzondere regels en procedures in acht genomen dienen te worden, maar die gelden in feite voor iedere nieuwe vorm van therapie (Gevers, 1985; Gezondheidsraad, 1989).

Geheel anders ligt het wanneer het de gentherapie op het niveau van de geslachtscellen, de bevruchte cel of het zeer jonge embryo betreft, een behandeling waardoor een genetisch defect in het nageslacht wordt voorkomen. De aangebrachte verandering zal dan echter steeds worden doorgegeven van geslacht op geslacht en wordt als het ware vastgebakken in het erfelijke materiaal van een hele familie. Afgezien van de technische obstakels wordt deze vorm van gentherapie al gauw beschouwd "als een eerste stap op een weg die kan leiden tot het kunstmatig aanbrengen van blijvende veranderingen in het menselijk genoom" (Gevers, 1985). De diep ingrijpende maatschappelijke veranderingen die deze vorm van therapie tot gevolg zou kunnen hebben, zijn thans onderwerp van heftige discussies waar ik in deze context niet

verder op in wil gaan (zie ook het advies van de Gezondheidsraad, 1989).

Ik zou ter illustratie van de mogelijkheden om afwijkingen in het DNA te herstellen en daardoor ziekten een halt toe te roepen of in de toekomst mogelijk te genezen, enkele voorbeelden willen noemen van ziekten waarbij gentherapie op orgaan-niveau thans reeds mogelijk is of in de nabije toekomst mogelijk zal zijn. Aanvankelijk verliepen de pogingen om gentherapie toe te passen bij bepaalde afwijkingen vooral via de behandeling van beenmergcellen, omdat die cellen relatief gemakkelijk te isoleren zijn en het vermogen bezitten om te blijven delen. In de afgelopen jaren zijn belangrijke vorderingen gemaakt dankzij de ontwikkeling van methoden voor homologe recombinatie, waarbij een uitwisseling plaatsvindt tussen het ingebrachte DNA, dat via kloneringstechnieken is geïsoleerd en het in de cel aanwezige overeenkomstige zieke gen. Dit maakt het in principe mogelijk een mutatie in een gen ongedaan te maken door deze te vervangen door het intacte DNA, of een dominant "ziek gen" uit te schakelen door dit te vervangen door onschuldig DNA dat de functie teniet doet. Het lijkt thans zelfs mogelijk door directe inenting van kaal DNA op bepaalde plaatsen in het lichaam een transfectie te bewerkstelligen en expressie van de juiste eiwitten op de plaats van insputing te verkrijgen (Ascadi e.a., 1991; Grompe e.a., 1990; Partridge, 1991). Hierdoor lijkt het dus mogelijk gentherapie te bedrijven in cellen die normaal niet meer delen (zoals bijvoorbeeld de spiercellen), zonder dat die cellen uit het lichaam verwijderd hoeven te worden en zonder gebruik te hoeven maken van bepaalde vectoren, zoals plasmiden of retrovirussen.

In september 1990 werd voor het eerst een vierjarig meisje dat leed aan adenosine-deaminase-(ADA)-deficiëntie via gentherapie behandeld. Cellen uit haar beenmerg werden buiten haar lichaam, via transfectie-procedures ontwikkeld in moleculair biologische laboratoria, voorzien van een gezond gen dat na

terugspuiten van de cellen het werk overnam van het defecte gen. Zonder het ADA-enzym zou het kind geen normaal werkend afweersysteem bezitten, met alle gevaren vandien (The Economist, 1992; Schellekens e.a., 1993).

Na deze eerste behandeling volgden meerdere en is voor toekomstige behandelingen toestemming bij de desbetreffende instanties aangevraagd. Momenteel richt onderzoek zich o.a. op de toepassing van gentherapie via levercellen en huidcellen, de zogenaamde fibroblasten. Het inbrengen van nieuwe, intacte genen in deze cellen zou in het geval van bloedziekten of in het geval van gebrekkige productie van bepaalde hormonen uitkomst kunnen brengen. Verder hebben huidcellen, evenals de beenmergcellen, het voordeel dat ze gemakkelijk verkregen kunnen worden en sterk zijn, waardoor de behandelingen die ze in het laboratorium moeten ondergaan, goed doorstaan kunnen worden. Ook zou men via isolatie van huidcellen van patienten met bepaalde erfelijke huidaandoeningen, waarvan het genetisch defect bekend is of thans zeer gemakkelijk te diagnostiseren is, gevolgd door gentherapie en huidceltransplantatie, genezing kunnen bewerkstelligen. In principe zou een dergelijk behandelingsschema mogelijk moeten zijn bij bepaalde vormen van epidermolysis bullosa simplex (Fuchs & Coulombe, 1992).

Ook bij de behandeling van kanker lijkt gentherapie mogelijk uitkomst te bieden. Het afweersysteem van de kankerpatient zou gestimuleerd kunnen worden tot het opruimen van de kankercellen, doordat zijn afweercellen voorzien worden van het Tumor Necrose Factor-gen, een eiwit dat tumorcellen in het lichaam uitschakelt.

Voor de behandeling van hart- en vaatziekten, bijvoorbeeld in het geval van een te hoog cholesterol-gehalte door een erfelijke deficiëntie aan LDL-receptor-eiwit, waardoor op jonge leeftijd atherosclerose ontstaat, worden thans pogingen ondernomen geïsoleerde levercellen genetisch te modificeren. Hierdoor moe-

ten zij weer het juiste LDL-receptor-eiwit gaan maken, dat dan zorg draagt voor het handhaven van normale cholesterol-niveaus in het bloed (Schellekens e.a., 1993).

5. *Plaats van de moleculaire celbiologie en genetica in het geneeskunde onderwijs*

Aan de hand van het voorafgaande heb ik getracht duidelijk te maken dat het welzijn van de mens in aanleg afhankelijk is van een normaal functionerend DNA in de celkern. Treden er in dat DNA modificaties op die een verandering in de structuur of aanmaak van eiwitten tot gevolg heeft, dan kan dat tot gevolg hebben dat organen of cellen uit een orgaan suboptimaal functioneren. Verder kan een gevolg van DNA-schade zijn dat cellen ongecontroleerd gaan groeien, waardoor kanker ontstaat of een bloedvat wordt afgesloten in geval van atherosclerose. De moleculaire biologie heeft door de stormachtige ontwikkeling van de recombinant-DNA-technologie de gereedschappen in handen gekregen om de defecten op gen-niveau te identificeren en te karakteriseren. Hierdoor kan een betere diagnose worden gesteld en daardoor een optimalere behandelingsprocedure worden voorgesteld. Behalve in de genetica wordt ook binnen de hematologie, de moleculaire pathologie, de klinische chemie, de microbiologie en virologie thans in ruime mate gebruik gemaakt van deze recente verworvenheden van de moleculaire biologie. De ontwikkelingen op het gebied van de gentherapie maken het mogelijk de geïdentificeerde defecten op gen-niveau te repareren.

Het ligt in de lijn der verwachtingen dat deze nieuwe methoden van diagnostiek en therapie in toenemende mate de huidige procedures zullen gaan aanvullen en mogelijk zelfs deels gaan vervangen. Voor de arts van de toekomst, wiens opleiding echter op het ogenblik reeds is begonnen, liggen dan ook taken in het

verschiet die een substantiëlere kennis van de moleculaire biologie en genetica vereisen dan dat tot nu toe het geval is.

Het hele medisch denken en handelen zal de komende jaren sterk veranderen en de curricula zullen dienovereenkomstig aangepast moeten worden. Ter illustratie van de stormachtige ontwikkelingen binnen de klinische disciplines is het niet eens nodig om naar de gespecialiseerde vakbladen te verwijzen. Immers het is reeds voldoende om de meer algemene medische tijdschriften, zoals *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* of het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, te raadplegen om te bemerken dat de bijdrage van moleculair georiënteerde artikelen sterk toeneemt. Het is de taak van de medische faculteiten in het algemeen en van de Maastrichtse in het bijzonder basisartsen af te leveren die in staat zullen zijn de nieuwste ontwikkelingen via de bovengenoemde literatuurbronnen te volgen. Er zal een belangrijke rol voor de basisarts zijn weggelegd wanneer het de gefundeerde en objectieve voorlichting van zijn patienten inzake moderne diagnostiek en moleculaire therapie betreft. De maatschappelijke discussie rondom deze onderwerpen zal doorklinken tot in de spreekkamer.

Waar het de moleculaire diagnostiek en de gentherapie betreft zal de medisch specialist op gelijkwaardig niveau moeten kunnen overleggen met moleculair biologen en medisch biotechnologen. Er moet ons dan ook alles aan gelegen zijn de kloof tussen fundamenteel biomedische kennis en onderzoek enerzijds en klinische zorg en research anderzijds, zoveel mogelijk te verkleinen. Alleen zo zal uiteindelijk de patient profijt kunnen hebben van onze nieuwe inzichten en van onze geavanceerde technologie.

Een optimale voorbereiding van de basisarts op deze ontwikkelingen in de patiëntenzorg en op zijn mogelijke rol in toekomstig biomedisch onderzoek is slechts dan mogelijk wanneer, bij wijze van spreken, het DNA-molecuul de rode draad van het curriculum vormt. Hieraan kan dan niet alleen het onderwijs van

de normale ontwikkeling opgehangen worden, maar kunnen tevens pathologische afwijkingen, variërend van congenitale afwijking tot frequent voorkomende aandoeningen als hart- en vaatziekten en kanker, gerelateerd worden. Kortom, iedere arts zal meer en meer geconfronteerd moeten worden met het primaire defect van een ziekte. Aan deze ontwikkelingen willen we vanuit onze vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica een stevige bijdrage leveren.

6. *Dankwoord*

Tot besluit van mijn betoog wil ik graag enkele woorden van dank uitspreken.

Leden van het College van Bestuur en het Bestuur van de Faculteit der Geneeskunde van de Rijksuniversiteit Limburg

Ik ben u erkentelijk voor het vertrouwen dat u in mij stelt, blijkens mijn benoeming tot hoogleraar in de Moleculaire Celbiologie en tot voorzitter van de vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica. Door verdere uitbouw van de academische taken van deze vakgroep hoop ik dit vertrouwen waar te kunnen maken en zorg te kunnen dragen voor de verdere integratie van de basisdisciplines celbiologie en genetica binnen onderwijs en onderzoek aan uw Universiteit.

Geachte Collega's, beste Joep, beste Marcel

Ik prijs me gelukkig samen met jullie de huidige vakgroep te kunnen besturen. Jullie kennis en kunde op het gebied van de genetica en de celmorfologie is van wezenlijk belang voor ons onderwijs en onderzoek. De onderlinge kruisbestuiving tussen onze verschillende aandachtsgebieden begint reeds vruchten af te werpen.

Geachte Collega's binnen het Thema Groei & Differentiatie

De benoeming tot voorzitter van dit thema volgde snel op mijn

aanstelling aan deze universiteit. Het heeft mij dan ook gedwongen me snel in te werken in de bestuurlijke aspecten die verbonden zijn aan het leiden van een dergelijke onderzoeksorganisatie. Ik hoop dat ik uw vertrouwen niet beschaamd heb. Verdere reorganisaties in de nabije toekomst zullen ertoe moeten leiden dat het oncologisch en ontwikkelingsbiologisch onderzoek dat binnen het Thema Groei & Differentiatie plaatsvindt, stevig verankerd wordt in de onderzoeksmatrix, op basis waarvan dan een verdere uitbouw van de samenwerking met onderzoekers van het Academisch Ziekenhuis Maastricht kan plaatsvinden.

Medewerkers van de vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica

We hebben een hectische tijd achter de rug, er is veel gepresteerd, een nieuwe vakgroep is gevormd. Dankzij jullie inzet en flexibiliteit hebben we er een eenheid van kunnen maken die nu reeds enige bekendheid geniet. Er moet nog flink getimmerd en geschaafd worden aan de afwerking en de onderzoekslijnen moeten meer gestroomlijnd en op elkaar afgestemd worden. Maar ik ben in het laatste jaar alleen maar gesterkt in mijn verwachtingen dat we er samen iets indrukwekkends van kunnen maken.

Geachte Collega onderzoekers van het Biomedisch Centrum en van het AZM, in het bijzonder binnen de Thema's Hart & Vaatziekten, Voeding & Milieu, Perinatologie en Veroudering, Collega onderzoekers in den lande en daarbuiten

Samenwerken is een absolute voorwaarde om in de huidige maalstroom van bezuinigingen en niet aflatende concurrentie het hoofd boven water te houden. Laten we proberen de ons ter beschikking staande middelen van eerste, tweede en derde geldstroom zo efficiënt mogelijk te besteden in wat we gezamenlijk als relevant onderzoek bestempelen. Ik heb mij als doel gesteld de afstand tussen klinisch en biomedisch onderzoek verder te verkleinen, zodat uiteindelijk de verkregen basale kennis ook daadwerkelijk bij de behandeling van patiënten ingezet kan worden.

Dames en heren studenten Geneeskunde

Ik hoop dat u de kans krijgt om de snelle ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire geneeskunde te kunnen volgen. U zult zich die kennis eigen moeten maken om optimaal voorbereid te zijn op uw toekomstige patiëntenzorgtaak en daarnaast de bagage te hebben om een bijdrage te kunnen leveren in biomedisch onderzoek.

Dames en heren studenten Gezondheidswetenschappen.

In de afgelopen periode ziet de vakgroep uw interesse toenemen voor de meer moleculaire aspecten van uw studie. De medewerkers van de vakgroep Moleculaire Celbiologie & Genetica zullen voor u klaar staan, als het er om gaat dit enthousiasme te beantwoorden.

Pa en ma, schoonma en familieleden.

Bedankt voor jullie nooit aflatende interesse en steun. Ik hoop dat ik enigszins de zin van onderzoek naar de basis van het leven op jullie heb kunnen overbrengen.

Tineke

De schijnbaar nooit aflatende en eigenlijk aldoor maar groter wordende aanslagen die het werk pleegt op mijn tijd en humeur hebben vaak een zware wissel getrokken op jouw geduld. Toch kon je steeds de kracht opbrengen om het gezin draaiende te houden en mij vrij te spelen als het nodig was. Dat vind ik knap en ik wil je daarvoor bedanken.

Giel, Joppe en Nout

Jongens, mannetjes, bedankt dat jullie zoveel geduld met me hebben en me jullie vriendschap blijven geven zonder daar iets voor terug te verwachten.

Ik heb gezegd en dank u allen voor uw aandacht.

7. *Geraadpleegde literatuur*

Alberts B, Bray D, Lewis J, Raff M, Roberts K, Watson JD. Molecular biology of the cell, 2nd Edition. Garland Publ. Inc., New York & London, 1989.

Ascadi G, Dickson G, Love DR, Jani A, Walsh FS, Gurusinghe A, Wolff JA, Davies KE. Human dystrophin expression in mdx mice after intramuscular injection of DNA constructs. *Nature* 1991; 352: 815-818.

Collins FS. The Genome Project and human health. *FASEB J.* 1991; 5: 77.

Dawkins R. The selfish gene. Granada Publishing Ltd., London, 1978.

The Economist. Changing your genes. 25 april 1992; 11-12.

The Economist. The tiniest transplants. 25 april 1992; 95-97.

Franke WW. Matthias Jacob Schleiden and the definition of the cell nucleus. *Eur J Cell Biol.* 1988; 47: 145-156.

Fuchs E, Coulombe PA. Of mice and men: genetic skin diseases of keratin. *Cell* 1992; 69: 899-902.

Gevers JKM. Ethische en juridische aspecten van manipulatie van menselijk erfelijkheidsmateriaal. *Metamedica.* 1985; 64: 326-335.

Gezondheidsraad. Erfelijkheid: wetenschap en maatschappij. Over de mogelijkheden en grenzen van erfelijkheidsdiagnostiek en gentherapie. Advies uitgebracht aan de Minister en de Staatssecretaris van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur, 's-Gravenhage 1989; pp.68-72.

Grompe M, Jones SN, Caskey CT. Molecular detection and correction of ornithine transcarbamylase deficiency. Trends in Genetics 1990; 6: 335-339.

Leeuwenhoek A van. Brief no. 35 van 3 maart 1682. In: Alle de brieven van Antoni van Leeuwenhoek. Uitgever Swets en Zeitlinger, Amsterdam. Deel III, 1948; 382.

Leeuwenhoek A van. Ontledingen en ontdekkingen van levende dierkens in de teel-deelen van verscheyde dieren, vogelen en visschen: van het hout met der selver meningvuldige vaaten. Boutesteyn, Leyden, 1686; 1-40.

McKusick VA. Current trends in mapping human genes. FASEB J. 1991; 5: 12-20.

Nederlandse Kankerbestrijding/KWF. Cellen uit formatie. Biologische begrippen en processen toegelicht aan kanker (testuitgave). Zorn Uitgeverij b.v., Leiden, 1992.

Partridge TA. Muscle transfection made easy. Nature 1991; 352: 757-768.

Schellekens H, e.a.: De DNA-makers. Architecten van het leven. Natuur & Techniek, Maastricht/Brussel, 1993.

Watson JD. The Human Genome Project: past, present and future. Science 1990; 248: 44-49.

Wolfe SL. Molecular and cellular biology. Wadsworth publishing Company. Belmont, California, 1993.